

# Stent bioriassorbibili: scienza e realtà

Giulia Masiero, Giuseppe Tarantini

Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari, Università degli Studi, Padova

G Ital Cardiol 2017;18(2 Suppl 1):195-215

A 40 anni dall'avvento dell'angioplastica semplice con pallone, si è assistito alla consolidazione del ruolo dell'angioplastica coronarica percutanea (PCI) come metodica di riferimento per il trattamento della patologia aterotrombotica coronarica<sup>1,2</sup>. L'iniziale introduzione degli stent metallici è stata successivamente soppiantata dall'utilizzo di stent medicati a rilascio di farmaco antiproliferativo (DES) che grazie alle progressive innovazioni tecnologiche, accompagnate al miglioramento delle tecniche d'impianto e della farmacoterapia, hanno condotto ad eccellenti risultati in termini di efficacia e sicurezza a breve e medio termine. Resta d'altra parte da considerare il costante tasso di eventi avversi osservato a distanza dall'impianto di piattaforme metalliche, legato prevalentemente al fenomeno di neoaterosclerosi. Se gli stent metallici di ultima generazione presentano una persistente, seppur modesta, incidenza di trombosi tardiva pari a 0.5-0.6% per anno di follow-up, i recenti risultati a 10 anni di follow-up dall'impianto di piattaforme medicate di prima generazione hanno rivelato un costante tasso annuale di eventi cardiaci maggiori avversi (MACE) e trombosi, certa o probabile, rispettivamente pari a 2.6% e 1.3% dopo il primo anno d'impianto<sup>3,4</sup>.

Gli stent bioriassorbibili (BRS) rappresentano il tentativo di oltrepassare i limiti legati alla presenza di una struttura metallica permanente, con la promessa della *restitutio ad integrum* di coronarie sottoposte ad angioplastica percutanea con dispositivi in grado di essere riassorbiti completamente a 3-4 anni dall'impianto<sup>5</sup>. Dalla progressiva dissoluzione di tali piattaforme deriverebbero potenziali vantaggi di natura meccanica (permettere il ripristino della fisiologica vasomotricità lasciando il vaso "uncaged" e tutte le sue diramazioni "unjailed") e clinica (eliminare substrati trombogenici, evitare di compromettere futuri interventi di rivascularizzazione, contribuire all'effetto di regressione di placca in sinergia con la terapia farmacologica con statine)<sup>5</sup>, dimostrabili analizzando i dati di follow-up a lungo termine. I trial randomizzati ad oggi disponibili hanno dimostrato la non-inferiorità in termini di tasso cumulativo di MACE nel medio termine tra gli stent metallici di ultima generazione Xience DES e lo scaffold a rilascio di everolimus Absorb BVS (Abbott Vascular), primo BRS ad aver conseguito il marchio CE nel 2012 (Tabella 1). Nella recente metanalisi di Stone et al.<sup>6</sup> è emerso inoltre un trend a sfavore dei BRS in termini di tasso di trombosi certa o pro-

babile, registrata anche a distanza dall'impianto. Da un lato, l'interpretazione di questo risultato deve tenere conto che la numerosità della popolazione di tali trial non è sufficiente a garantire con adeguata potenza e significatività statistica il riconoscimento di differenze tra due gruppi di studio per eventi a bassa incidenza. D'altra parte, l'incidenza di tale evento ischemico non diverge in modo cospicuo dalla performance del "best-in-class" Xience DES, diversamente da quanto registrato con gli altri DES studiati nella metanalisi di Palmerini et al.<sup>7</sup> (Figura 1). Recentemente, il trial ABSORB II ha tuttavia fallito nel dimostrare la superiorità della piattaforma riassorbibile rispetto agli stent metallici in termini di proprietà vasomotorie della coronaria trattata e perdita tardiva del lume, sollevando ulteriori perplessità<sup>8</sup>. Resta da considerare che i dati presentati riguardano le iniziali esperienze con BRS di prima generazione. Gli studi di Puricel et al.<sup>9</sup> e di Tanaka et al.<sup>10</sup> hanno aiutato infatti a comprendere come un protocollo d'impianto dedicato (il cosiddetto *BRS specific protocol*) possa migliorare efficacemente le performance degli scaffold riassorbibili a medio termine, già com'era stato dimostrato in passato con gli stent metallici di prima generazione<sup>9,10</sup>. Gruppi di operatori esperti hanno pertanto elaborato direttive su scala nazionale ed internazionale per guidare la strategia di utilizzo dei BRS prevedendo un'adeguata selezione del paziente, un meticoloso impianto del dispositivo e un esteso utilizzo dell'imaging intracoronarico<sup>11,12</sup>.

Il documento della Regione Emilia-Romagna sui BRS redatto nel novembre 2013 rappresenta un'iniziale tentativo da parte degli organi regolatori di gestire l'introduzione di tale nuovo dispositivo nella pratica clinica, in assenza di cospicue casistiche e di consensus degli esperti. Per quanto riguarda gli scenari clinici ed anatomici è stato favorito l'uso in pazienti giovani (senza riconoscere un preciso limite d'età) ed in caso di patologia diffusa o coinvolgente il tratto medio-distale delle coronarie. A differenza di quanto descritto nel documento emiliano, le più recenti evidenze scientifiche hanno prodotto dati sfavorevoli all'impianto nei vasi di piccolo calibro e nelle lesioni ostiali portando, nel primo caso, alla raccomandazione al non utilizzo da parte del produttore<sup>13,14</sup>. Ulteriori studi hanno inoltre confermato la sicurezza dell'impiego dei BRS in lesioni trombotiche e nella rivascularizzazione a carico di pazienti diabetici, evidenziando un'attraente prospettiva terapeutica proprio nell'ambito delle sindromi coronariche acute e delle patologie coronariche complesse<sup>15,16</sup>. Sono ancora limitate, invece, le esperienze cliniche in altri contesti specifici quali le occlusioni totali croniche, le biforcazioni, le restenosi intrastent, le lesioni calcifiche, le dissezioni coronariche e i bypass aortocoronarici. L'esperienza clinica a livello regionale presentata da Menozzi et al.<sup>17</sup> suggerisce, dopo un'iniziale diffidenza, una progressiva

© 2017 Il Pensiero Scientifico Editore

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

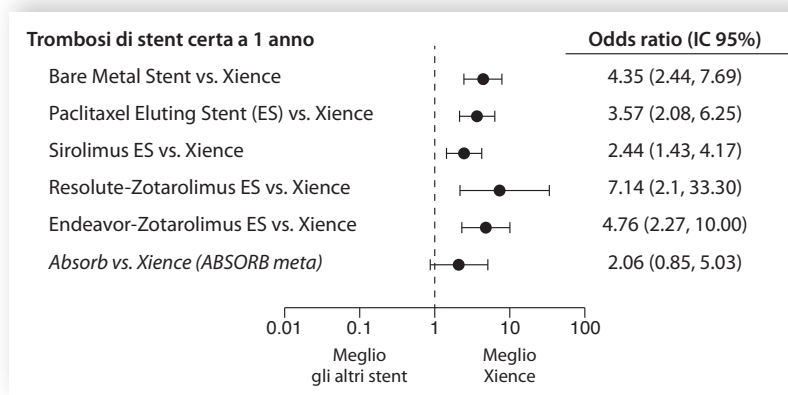
**Prof. Giuseppe Tarantini** Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari, Università degli Studi, Policlinico Universitario, Via Giustiniani 2, 35128 Padova  
e-mail: giuseppe.tarantini.1@unipd.it

**Tabella 1.** Sintesi dei principali trial randomizzati condotti con scaffold bioriassorbibili analizzati in una metanalisi di dati aggregati di Stone et al.<sup>6</sup>

	ABSORB II	ABSORB Japan	ABSORB China	ABSORB III
ClinicalTrials.gov ID	NCT01425281	NCT01844284	NCT01923740	NCT01751906
N. Centri	46	38	24	193
N. pazienti randomizzati	501	400	480	2008
Braccio BRS	335	266	241	1322
Braccio EES	166	134	239	686
N. lesioni target	1 o 2	1 o 2	1 o 2	1 o 2
N. vasi coronarici <sup>a</sup>	1 o 2	1 o 2	1 o 2	1 o 2
RVD (mm)	≥2.25 a ≤3.8	≥2.5 a ≤3.75	≥2.5 a ≤3.75	≥2.5 a ≤3.75
Lunghezza della lesione target (mm)	≤48	≤24	≤24	≤24
Overlap	Sì	Solo bailout	Solo bailout	Solo bailout
FU angiografico routinario	A 3 anni	A 13 mesi	A 12 mesi	No
Endpoint primario	Proprietà vasomotorie a 3 anni	TLF a 1 anno	LLL a 1 anno	TLF a 1 anno
FU totale	5 anni	5 anni	5 anni	5 anni
FU riportato	3 anni	1 anno	1 anno	1 anno
Aderenza al FU	98.4%	98.4%	98.4%	98.4%
PoCE a 1 anno di FU (BRS vs DES, p-value)	7 vs 9% (0.5)	10 vs 8% (0.6)	8 vs 10% (0.5)	14 vs 12% (0.4)
DoCE a 1 anno di FU (BRS vs DES, p-value)	5 vs 3% (0.4)	4 vs 4% (0.8)	3 vs 4% (0.6)	8 vs 6% (0.2)
TLR a 1 anno di FU (BRS vs DES, p-value)	1 vs 2% (0.7)	3 vs 4% (0.6)	3 vs 3% (0.9)	5 vs 4% (0.2)
PoCE RR [IC 95%]	0.76 [0.43-1.36]	1.19 [0.60-2.33]	0.82 [0.46-1.47]	1.22 [0.95-1.56]
DoCE RR [IC 95%]	1.42 [0.61-3.30]	1.10 [0.39-3.11]	0.80 [0.32-1.98]	1.28 [0.90-1.82]

BRS, scaffold bioriassorbibile; DES, stent medicato; DoCE, device oriented cardiac endpoint (morte cardiaca, infarto del miocardio correlato alla lesione target, rivascularizzazione a carico della lesione target); EES, stent a rilascio di everolimus; FU, follow-up; IC, intervallo di confidenza; LLL, perdita tardiva del lume; PoCE, patient oriented cardiac endpoint (mortalità totale, infarto del miocardio, qualsiasi rivascularizzazione); RR, rischio relativo; RVD, diametro vasale di riferimento; TLF, target lesion failure.

<sup>a</sup>al massimo una lesione coronarica per vaso.



**Figura 1.** Confronto dei tassi di trombosi certa/probabile ad 1 anno dall’impianto di stent metallici e riassorbibili mediante una network metanalisi dei principali trial clinici randomizzati (49 trial randomizzati, 50 844 pazienti)<sup>6,7</sup>. IC, intervallo di confidenza.

espansione nell’utilizzo dei dispositivi riassorbibili assestandosi su tassi paragonabili a quelli nazionali (2.9% rispetto al totale degli stent impiantati secondo i più recenti dati di attività 2015 dei centri di emodinamica GISE).

I dispositivi Absorb BVS rappresentano, in conclusione, un’efficace innovazione nel trattamento della patologia aterotrombotica coronarica, non inferiori in termini di MACE agli stent medicati di ultima generazione. Dagli iniziali risultati dei

trial randomizzati attualmente in corso, è emerso un trend a sfavore dei BRS in termini di tasso di trombosi di stent, in parte riconducibile ad un impianto non ottimale. Resta tuttavia ancora oggetto di dibattito se l'implementazione della strategia d'impianto possa impattare in modo efficace sulla riduzione degli eventi avversi a lungo termine o se le attuali caratteristiche strutturali del polimero e dello specifico processo

di riassorbimento possano rappresentare un limite, eventualmente valicabile dal miglioramento della tecnologia o dalle raccomandazioni sulla durata della terapia antiaggregante<sup>18</sup>. L'attenta revisione dei risultati a lungo termine dei grandi trial ABSORB III/IV ancora in corso (disponibili non prima del 2022) sarà la chiave per confermare il potenziale racchiuso in questo dispositivo rivoluzionario.

## BIBLIOGRAFIA

1. Steg PG, James SK, Atar D, et al.; Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569-619.
2. Park SJ, Ahn JM, Kim YH, et al.; BEST Trial Investigators. Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary disease. *N Engl J Med*. 2015; 372:1204-12.
3. Räber L, Magro M, Stefanini GG, et al. Very late coronary stent thrombosis of a newer-generation everolimus-eluting stent compared with early-generation drug-eluting stents: a prospective cohort study. *Circulation* 2012;125:1110-21.
4. Galløe AM, Kelbæk H, Thuesen L, et al.; SORT OUT II Investigators. 10-Year clinical outcome after randomization to treatment by sirolimus- or paclitaxel-eluting coronary stents. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:616-24.
5. Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Onuma Y. From metallic cages to transient bioresorbable scaffolds: change in paradigm of coronary revascularization in the upcoming decade? *Eur Heart J* 2012;33:16-25b.
6. Stone GW, Gao R, Kimura T, et al. 1-year outcomes with the Absorb bioresorbable scaffold in patients with coronary artery disease: a patient-level, pooled meta-analysis. *Lancet* 2016;387:1277-89.
7. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, et al. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet* 2012;379:1393-402.
8. Serruys PW, Chevalier B, Sotomi Y, et al. Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial. *Lancet* 2016;388:2479-91.
9. Puricel S, Cuculi F, Weissner M, et al. Bioresorbable coronary scaffold thrombosis: multicenter comprehensive analysis of clinical presentation, mechanisms, and predictors. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:921-31.
10. Tanaka A, Latib A, Kawamoto H, et al. Clinical outcomes of a real world cohort following bioresorbable vascular scaffold implantation utilizing an optimized implantation strategy. *EuroIntervention* 2017;12:1730-7.
11. Tarantini G, Saia F, Capranzano P, et al. Documento di posizione SICI-GISE: Utilizzo di Absorb BVS nella pratica clinica. *G Ital Cardiol* 2016;17(10 Suppl 1):285-445.
12. Summaria F, Giannico MG, Masiero G, Mojoli M, Tarantini G. Lo studio ABSORB III. *G Ital Cardiol* 2016;17:873-80.
13. Ellis SG, Kereiakes DJ, Metzger DC, et al.; ABSORB III Investigators. Everolimus-eluting bioresorbable scaffolds for coronary artery disease. *N Engl J Med* 2015;373:1905-15.
14. Gori T, Wiebe J, Capodanno D, et al. Early and midterm outcomes of bioresorbable vascular scaffolds for ostial coronary lesions: insights from the GHOST-EU registry. *EuroIntervention* 2016;12:e550-6.
15. Kereiakes DJ, Ellis SG, Kimura T, et al. Efficacy and safety of the Absorb everolimus-eluting bioresorbable scaffold for treatment of patients with diabetes mellitus: results of the Absorb Diabetic Substudy. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:42-9.
16. Sotomi Y, Miyazaki Y, Colet C, et al. Does acute coronary syndrome impact on the incidence of thrombosis after the implantation of Absorb bioresorbable vascular scaffold? *EuroIntervention* 2016 Dec 6 doi:4244/EIJ-D-16-00472 [Epub ahead of print].
17. Menozzi A, Campo GC, Guiducci V, et al. Scaffold biorassorbibile: l'esperienza clinica della Regione Emilia-Romagna. *G Ital Cardiol* 2017;18(2 Suppl 1):95-185.
18. Sotomi Y, Suwannasom P, Serruys PW, Onuma Y. Possible mechanical causes of scaffold thrombosis: insights from case reports with intracoronary imaging. *EuroIntervention* 2017;12:1747-56.